

Die Glucocorticoid-Ausscheidung
nach Verabreichung
von weiblichen Sexualhormonen

Anneliese Wolf

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität München
Vorstand: Professor Dr. W. Bickenbach

DIE GLUCOCORTICOID-AUSSCHIEDUNG NACH VERABREICHUNG
VON WEIBLICHEN SEXUALHORMONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anneliese Wolf
aus Kostenblut

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. med. W. Bickenbach

Dekan: Professor Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 12. 1958

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit zugeeignet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555228_0086

INHALT

	Seite
Einleitung	
A. Allgemeiner Teil	1
1. Die 6 wirksamen Corticosteroide	1
a) Chemie	1
b) Vorkommen und Sekretion	4
c) Biosynthese	5
d) Physiologie	7
2. Die NNR unter Stress-Bedingungen	8
3. Nach Stimulation mit ACTH	9
4. Die Corticoid-Ausscheidung bei der Frau	10
a) im normalen Zyklus	10
b) in der Gravidität	11
c) in der Menopause	12
5. Wirkung von Oestrogenen, Progesteron und Testosteron auf die Corticoid-Ausscheidung im Harn	12
B. Methodik	14
I. Die Erfassung der Corticoide	14
1. Biologische Testverfahren	14
2. Chemische Nachweismethoden	15
II. Angewandte Methode zur quantitativen Bestimmung der Glucocorticoide im Harn	16
1. Extraktion und Reinigung	16
2. Färbung	17
3. Eichkurve	18
4. Arbeitsverlust	19
C. Spezieller Teil	20
I. Eigene Untersuchungen über die Glucocorticoid-Ausscheidung	20
1. Nach Verabreichung von Oestrogenen	20
2. Nach Verabreichung von Oestrogen/Progesteron-Kombinationen	22
3. Nach Verabreichung von Nortestosteron	29
II. Diskussion der Ergebnisse	33
1. Die Glucocorticoid-Ausscheidung der geschlechtsreifen Frau	38
2. Die Glucocorticoid-Ausscheidung in der Menopause	38
3. Nach Verabreichung von weiblichen Sexualhormonen	38

	S e i t e
a) Oestrogenen	38
b) Oestrogen/Progesteron-Kombinationen	38
c) Nortestosteron	38
III. Zusammenfassung	
Literaturverzeichnis	40
Danksagung	
Lebenslauf	

EINLEITUNG

Beziehungen zwischen der Nebennierenrinde und der Gonade sind dem Kliniker schon sehr lange bekannt. H a l l e r beschrieb im Jahre 1800 eine angeborene Aplasie der Nebennierenrinde und der Sexualorgane. Auch C o o k e (1803), B e v e r n und R o e m h i l l (1803) und T i l e s i u s (1805) wiesen auf die sexuellen Alterationen bei Nebennierentumoren hin, die später unter dem Namen "Adreno-Genitales-Syndrom" bekannt wurden.

In den letzten 30 Jahren wurde sehr viel auf diesem Gebiet geforscht und unser Wissen konnte beträchtlich erweitert werden. Es ist aber bis jetzt nicht gelungen, alle Zusammenhänge zu klären. Vor allem bestehen auf dem Gebiet der Wechselbeziehungen zwischen den Hormonen der NNR und der Gonaden, die zweifellos vorhanden sind, beträchtliche Lücken. Auch sind die Ergebnisse nicht einheitlich und die Meinungen gehen auseinander.

Da aus therapeutischen Gründen zum Teil hohe Dosen von Geschlechtshormonen verabreicht werden müssen, ist es u.a. wichtig, die Wirkung der Sexualhormone auf das Verhalten der NNR-Hormone aufzuklären. Vorliegende Arbeit stellt einen Beitrag zur Lösung dieses Problems dar.

A. ALLGEMEINER TEIL

1. Die 6 wirksamen Corticosteroide

a) Chemie

Nachdem es Swingle und Pfiffner, Rogoff und Stewart, Hartmann und Brownell in den Jahren 1929 bis 1930 gelungen war, das Vorhandensein von Hormonen in der Nebennierenrinde (NNR) nachzuweisen, wurden von verschiedenen Seiten Versuche zur Isolierung dieser Wirkstoffe unternommen, vor allem von Reichstein, Kendall, Swingle und Wintersteiner. Durch Aufarbeitung großer Mengen Nebennieren konnten schließlich etwa 28 kristallisierte Substanzen dargestellt werden, die in die Gruppe der Steroide einzuordnen sind. Sie leiten sich größtenteils von dem Kohlenwasserstoffgerüst des Pregnans $C_{21}H_{36}$ ab. Man kann sie nach der Anzahl der Sauerstoffatome in verschiedene Gruppen einteilen (Abb. 1). Von den in der NNR gefundenen 28 Steroiden (8) mit bekannter Struktur sind 6 lebenserhaltend bei adrenaletomierten Tieren (Abb. 1).

Reichstein gelang die Synthese von allen 6 wirksamen Corticosteroiden (Abb. 2). Für die Aktivität sind wesentlich: eine 3-Keto- Δ^4 -Gruppe zusammen mit einer Seitenkette $-CO \cdot CH_2OH$ in 17- und β -Stellung. Die Wirksamkeit im Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel ist an das Sauerstoff-Atom in Stellung C_{11} , entweder als CO- oder als β -orientierte OH-Gruppe, gebunden.

17-Oxy-corticosteron (Cortisol) und Cortison sind einander sehr ähnlich. Beide Substanzen reduzieren alkalische Silberlösung. Die Oxydation der Seitenkette mit Bleitetraacetat führt in einem Falle zu einem Oxy-diketon, in dem anderen Falle zum Adrenosteron. Beide Stoffe sind cortinwirksam.

Corticosteron gehört neben dem Desoxy-corticosteron zu den bisher wirksamsten Vertretern der NNR-steroiden. Es reduziert alkalische Silberlösung in der Kälte und zeigt im Ultraviolett ein Absorptionsmaximum bei 240 m μ .

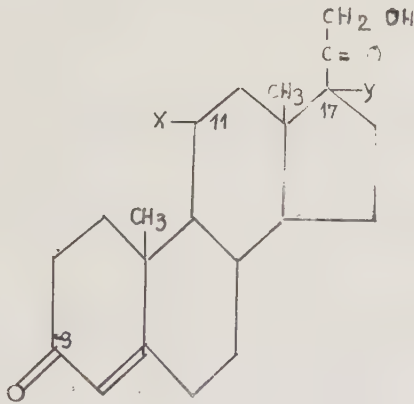
11-Dehydro-corticosteron kann auch durch Oxydation der 11-ständigen Hydroxylgruppe aus Corticosteron hergestellt werden. Diese Substanz ist ebenfalls cortinwirksam. Die Art der Substitution am C_{11} ist für die physiologische Wirksamkeit nicht wesentlich.

Die 6 wirksamen Corticosteroide

N a m e	Formel	Wirk samkeit im Everse-De Freney-Test
17-Oxy-corticosteron = Cortisol Δ^4 -Pregnen-triol- [11(3), 17(4), 21] -dion-(3, 20)	$C_{21}H_{30}O_5$	1, 5 - 3 mg
11-Dehydro-17-oxy-corticosteron = Cortison (Kendall's Cp E) Δ^4 -Pregnen-diol- [17(4), 21] -trion-(3, 11, 20)	$C_{21}H_{28}O_5$	2 mg
Corticosteron Δ^4 -Pregnen-diol- [11(3), 21] -dion-(3, 20)	$C_{21}H_{30}O_4$	0, 5 - 1 mg
17-Oxy-desoxy-corticosteron Δ^4 -Pregnen-diol- [17(4), 21] -dion-(3, 20)	$C_{21}H_{30}O_4$	1 mg
Dehydro-corticosteron Δ^4 -Pregnen-ol-(21)-trion-(3, 11, 20)	$C_{21}H_{28}O_4$	etwas schwächer als Cortico- steron
Desoxy-corticosteron = 21-Oxy-progesteron Δ^4 -Pregnen-ol-(21)-dion-(3, 20)	$C_{21}H_{30}O_3$	0, 04 mg (als Acetat)

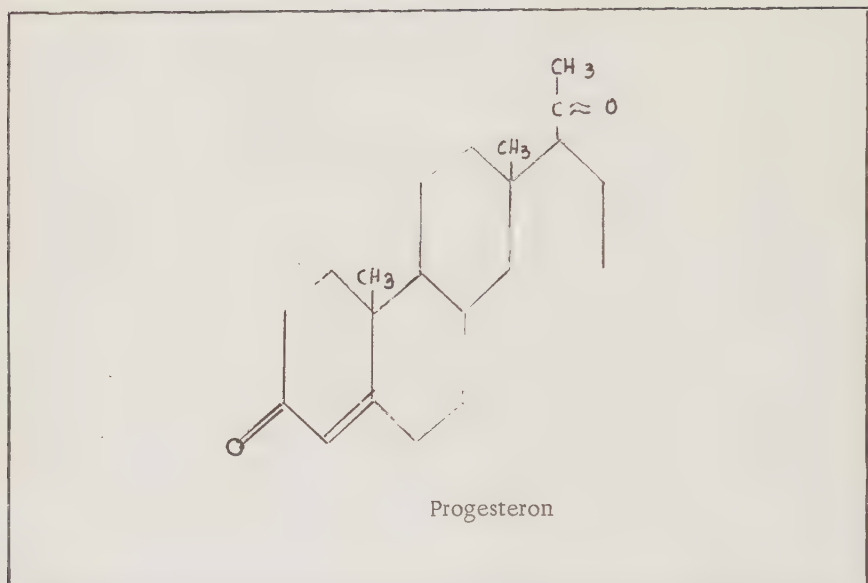
Abb. 2

Die 6 wirksamen Corticosteroide



		C ₁₁	C ₁₇
		x	y
11-Oxy-corticoide = Glucocorticoide	Corticosteron	OH	H
	11-Dehydro-corticosteron	O	H
	17-Oxy-corticosteron = <u>Cortisol</u>	OH	OH
	11-Dehydro-17-oxy-corticosteron = <u>Cortison</u>	O	OH
11-Desoxy-corticoide = Mineralocorticoide	11-Desoxy-17-Oxy-corticosteron	H	OH
	11-Desoxy-corticosteron (DOC)	H	H

Abb. 3



17-Oxy-desoxy-corticosteron wurde von Reichstein mit "S" bezeichnet und ist auch cortinwirksam.

Desoxy-corticosteron (DOC) ist im Überlebenstest der bisher wirksamste Vertreter der Corticosterongruppe (Abb. 1). Es besitzt auch eine gewisse Progesteronwirkung, die wohl darauf beruht, daß es im Organismus zu Progesteron reduziert wird (122). Die Verbindungen der C₂₁O₃-Gruppe bilden ein Bindeglied zwischen der Corticosterongruppe und dem Progesteron (Abb. 3) und seinen biologischen Umwandlungsprodukten.

b) Vorkommen und Sekretion

Die Konzentration der aktiven Hormone in den NNR ist sehr gering. In 100 g Drüsen wurden z.B. beim Schwein etwa 1 mg 17-Oxy-corticosteron

und 500 Corticosteron gefunden (42), von anderen Autoren werden noch geringere Werte angegeben (127).

Umso erstaunlicher ist die Sekretionsleistung dieses Organs. Am Hund durchgeführte Versuche ergaben, daß pro min etwa das 10fache des Hormongehaltes der Drüse sezerniert wird (117). P i n c u s und Mitarbeiter (47, 38) haben in Durchströmungsversuchen an isolierten Nebennieren nur 5 der 6 bekannten wichtigsten Corticosteroide gefunden. 11-Desoxy-17-oxy-corticosteron, das in NNR-Extrakten vorkommt, konnte in der Durchströmungsflüssigkeit nicht nachgewiesen werden. Nach Zugabe von ACTH stieg die Sekretionsleistung auch der isolierten NNR deutlich an (38, 77).

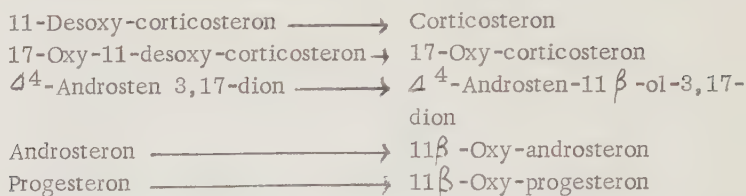
Corticosteron und 17-Oxy-corticosteron wurde in den Versuchen mit Rindernebnieren am reichlichsten sezerniert (38). Der relative Anteil dieser beiden Steroide wechselt von Tierart zu Tierart (9); im Nebennierenvenenblut des Kaninchens und der Ratte findet man vor allem Corticosteron, bei Katze, Hund und Affe vorwiegend 17-Oxy-corticosteron. Auch beim Menschen wird von der NNR wahrscheinlich in der Hauptsache 17-Oxy-corticosteron sezerniert (80, 12, 68). Nach den Hormonmengen, die man zur Substituierung bei vorliegender Rindeninsuffizienz braucht, kann man die Sekretionsleistung der menschlichen Nebennieren abschätzen. Danach wird angenommen, daß die normale menschliche NNR ungefähr 40-60 mg Corticosteroide am Tag sezerniert.

c) Biosynthese

Mit der Erforschung der Biosynthese werden grundlegende Erkenntnisse in der komplizierten Vielfalt der Corticosteroide gewonnen. Wir bekommen einen Einblick in das diffizile Geschehen des Auf-, Um- und Abbaus dieser Hormone. Diese Erkenntnisse sind auch für die moderne klinische Hormonforschung nicht zu entbehren.

P i n c u s und Mitarbeiter fanden an isolierten perfundierten Rindernebnieren, daß zur Durchströmungsflüssigkeit zugesetztes Desoxy-corticosteron in Corticosteron umgewandelt wird (39). Dies zeigt, daß in der Nebenniere die Einführung einer OH-Gruppe am C₁₁-Atom in β -Stellung erfolgt. Aus weiteren Untersuchungen geht hervor, daß diese sogenannte 11-Oxylierung der Nebenniere nicht auf das Desoxy-corticosteron beschränkt ist.

Folgende 11-Oxylierungen wurden beobachtet (38, 39):



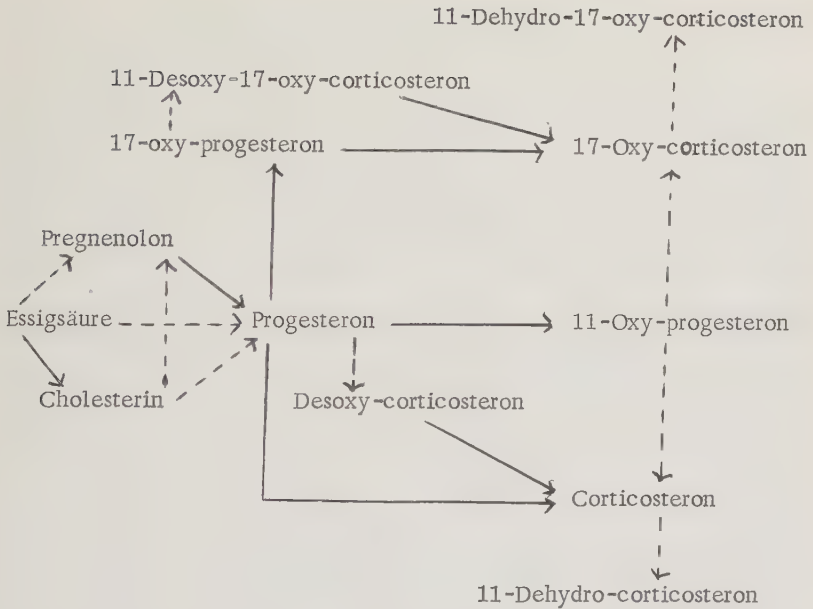
In dieser Versuchsanordnung entsteht aber weder aus Corticosteron noch aus Desoxy-corticosteron das Hauptsekretionsprodukt der NNR, das 17-Oxy-corticosteron.

Hingegen bildet sich bei der Durchströmung aus zugesetztem Progesteron zuerst 17-Oxy-progesteron; dies geht dann schnell in 17-Oxy-corticosteron über, in dem an C₂₁ und C₁₁ je eine Hydroxylgruppe eingeführt wird. Die 17-Oxygruppe kann in das Steroidmolekül nur eintreten, wenn an C₂₁ noch keine Hydroxylgruppe vorhanden ist.

Weiter konnte in Durchströmungsversuchen auch Δ^5 -Pregnen-3 β -ol-20-on in die Corticosteroide übergeführt werden (39, 40). Das bedeutet, daß die Nebenniere außer der stufenweisen Einführung von Sauerstoff in die Positionen 11, 17 und 21 auch die 3 β -OH-Gruppe zur 3-Keto-Gruppe zu dehydrieren vermag, wobei die Doppelbindung aus der 5,6-Stellung in die 4,5-Stellung umklappt. Damit wird die für die Corticosteroide charakteristische α , β -ungesättigte Keto-Gruppe am C₃-Atom hergestellt.

Es ist immer vermutet worden, daß das Cholesterin die Muttersubstanz der Steroidhormone sei. Bei Durchströmungsversuchen mit ¹⁴C-markiertem Cholesterin wurden auch ¹⁴C-haltige Corticosteroide erhalten (126). Cholesterin entsteht in der Leber aus Acetat (3), was auch für die Nebenniere zutrifft (103). Andererseits geht sowohl in der durchströmten Nebenniere (126) als auch im überlebenden Nebennierenbrei (28) ¹⁴C-Acetat in ¹⁴C-Corticosteroide über. Es ist noch nicht sicher, ob die Biosynthese der Corticosteroide zwangsläufig von Acetat über das Cholesterin verlaufen muß, oder ob die Cholesterinbildung nur ein Nebenweg, und das Cholesterin vielleicht eine leicht verfügbare Steroidreserve darstellt (40).

Zusammenfassend kann man für die Corticoidsynthese folgenden Weg annehmen (38):



Die noch nicht gesicherten Übergänge sind gestrichelt gezeichnet.

Man kann annehmen, daß die Einführung der Oxy-Gruppen über eine Dehydrierung und sekundäre Wasseranlagerung erfolgt, so daß die Biosynthese der Corticosteroide aus einer Reihe aufeinanderfolgender Dehydrierungen besteht (20, 123).

Die 11 β -Oxylierung der Steroide scheint nicht allein auf die Nebenniere beschränkt zu sein. Auch in Leber- und Nierenhomogenaten kann eine 11 β -Oxylierung von zugesetztem Desoxy-corticosteron in gewissem Umfange erfolgen.

d) Physiologie

Der Ausfall der Rindenhormone bedingt zahlreiche Änderungen im Organismus. Interessant ist die Ansicht von Kendall (52), daß jedes einzelne

Rindenhormon für eine der vielseitigen Funktionen der NNR verantwortlich zu machen sei. Gegen diese Meinung wendet sich V e r z a r (119), der mit Hilfe von Desoxy-corticosteron in Form des Acetats an einer Reihe nebennierenloser Katzen sämtliche Ausfallserscheinungen kompensieren konnte. Recht deutlich ist nach T h a d d e a und F a s s h a u e r (114) das Verhalten des Cholesterins. Bei experimenteller Rindeninsuffizienz findet eine pathologische Ausschwemmung dieses Körpers aus den Organen (Leber, Muskulatur) statt, die durch eine mangelnde Fixierung bedingt ist. Die Rindenhormone haben also eine Gewebscholesterin fixierende Wirkung.

Es wird auch ein besonderer Natrium-Faktor in der Rinde angenommen, der speziell auf den Na-Stoffwechsel regulierend einwirken soll. Auch ein Kalium-senkender Faktor ist in der NNR aufgefunden worden. Sehr groß ist überhaupt der Einfluß der Hormone auf den Mineral- und Wasserhaushalt. Sie üben auf das Gleichgewicht und die Verteilung des Wassers im Organismus eine regulative Funktion aus. In erster Linie sind es die 11-Desoxy-corticoide, die auf den Wasser- und Mineralhaushalt des Organismus wirken, weshalb sie auch "Mineralo-corticoide" genannt werden. Die 11-Oxy-corticoide haben vor allem eine Wirkung auf den Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel und werden nicht ganz glücklich als "Glucocorticoide" bezeichnet.

2. Die NNR unter Stress-Bedingungen

Durch die Untersuchungen von S e l y e (99), L i e b e g o t t (62) und T o n u t t i (115) über die Wirkungen eines akuten Stress auf die NNR wissen wir, daß es unter den verschiedensten Belastungen im ersten Stadium des allgemeinen Adaptationssyndroms zur akuten Lipoidentspeicherung und Hormonausschüttung in der NNR des Menschen kommt. In der zweiten Phase, hervorgerufen durch eine abnorme Belastung über längere Zeit, kommt es zu einer Hyperplasie, gesteigerter Lipoidspeicherung der NNR und erhöhter Ausschüttung und Produktion von Corticosteroiden. Eine besonders langdauernde und starke chronische Überbelastung führt im dritten Stadium des allgemeinen Adaptationssyndroms zur sekundären Atrophie der NNR.

Eine Atrophie der NNR ohne vorausgehende Hyperplasie wird heute manchmal unter der Wirkung einer länger dauernden Cortison-Therapie beobach-

tet (62). Durch Zufuhr des Hormons von außen stellt die NNR ihre Hormonbildung ein und involviert.

Die Corticoid-Ausscheidung im Harn bei starkem Stress ist nach amerikanischen Autoren bis um das 4fache erhöht (116). H a r t e n b a c h (32) findet bei großen operativen Eingriffen eine vermehrte Glucocorticoid-Ausscheidung, die das 10-20fache des Ausgangswertes beträgt. Der letale Ausgang zeichnet sich am 1. postoperativen Tag schon durch eine mangelnde Glucocorticoid-Ausscheidung im Urin aus. Nach den Untersuchungen von S a v o n a (90) sind die Glucocorticoide im 24-Stunden-Urin nach gynäkologischen Operationen in allen Fällen noch am 7. postoperativen Tag deutlich erhöht gegenüber den Werten vor der Operation.

3. Nach Stimulation mit ACTH

Die ACTH-Sekretion der Hypophyse wird durch den Titer der Corticosteroide im Blut umgekehrt proportional gesteuert. Es führt also ein zunehmender Corticosteroidtiter zu abnehmender ACTH-Sekretion (45, 63, 93, 92). Die Hypophyse reagiert dabei nicht gleichmäßig auf das ganze NNR-Hormonspektrum, sondern hauptsächlich auf die 11-17-O-Corticosteroide, also die Glucocorticosteroide.

Die Placenta soll ebenfalls Stoffe mit ACTH-Aktivität bilden (48, 49, 111).

Wird ACTH injiziert, so löst es folgende zwei Phasen des Adaptationssyndroms aus: Die NNR schüttet zuerst ihre Lipide und Hormone aus, dann wird sie hyperplastisch (99, 115). Bei monatelanger täglicher Zufuhr niedriger Dosen von ACTH geht die Hyperplasie in den ersten 4 Monaten mit Abnahme der Cholesterinester einher, bei weiterer Zufuhr erfolgt einerseits eine Rückbildung der Hyperplasie, andererseits eine abnorm starke Cholesterinesterspeicherung in der ganzen NNR (55). Im Stoffwechsel treten die gleichen Veränderungen ein wie nach Injektion der NNR-Hormone.

Die Corticoid-Ausscheidung im Harn unter Zufuhr von ACTH kann nach amerikanischen Autoren bis auf das 6fache ansteigen (102). S t a e m m - l e r führte eine ACTH-Belastung durch bei Patienten mit Hyperemesis gravidarum. Die Corticoidwerte im Harn zeigten einen Anstieg um 85 % (104).

4. Die Corticoid-Ausscheidung bei der Frau

Über die Corticoid-Ausscheidung im Harn findet man in der Literatur sehr unterschiedliche Wertangaben. Dies ist vor allem auf die Anwendung verschiedener Bestimmungsmethoden zurückzuführen, wobei freie, Gesamt- oder Gluco-corticoide erfaßt werden. Die Gesamtausscheidung setzt sich zu $\frac{4}{5}$ aus Gluco- und $\frac{1}{5}$ aus Mineralo-corticoiden zusammen. Es sind vor allem die Gluco-corticoide, welche die Ausscheidungswerte im Harn beeinflussen, während sich die Mineralo-corticoide auf einer annähernd konstanten Grundlinie halten (121, 104).

Auch bestehen Beziehungen zwischen der Kochsalz-Zufuhr in der Nahrung und der Ausscheidung der Corticoide im Harn. Unter der Anwendung kochsalzfreier Diät sinkt die Gluco-corticoid-Ausscheidung schon nach wenigen Tagen mit gewisser Regelmäßigkeit. Späterhin kommt es auch zum Abfall der Mineralo-corticoide (74).

Weiter ist die Corticoid-Ausscheidung bei der Frau zyklusabhängig (105). Allerdings sind die Ergebnisse in der Literatur nicht einheitlich.

a) Im normalen Zyklus

Nach C o r c o r a n und P a g e (13) schwankt die Corticoid-Ausscheidung zwischen 0,28 - 1,63 mg. Es wird ein Mittelwert von $0,84 \pm 0,29$ mg./die errechnet. K i n g und M a s s o n (54) finden etwas geringere Werte.

S t a u d i n g e r (104) findet in seinen Untersuchungen, daß sich das In-
s e r n e n n u n g durch ein relativ konstantes Ausscheidungs-niveau von durchschnittlich 800 γ /die auszeichnet. In der Corpus luteum-Phase steigen die Corticoidwerte gleichmäßig an, erreichen am 25. Zyklustag einen Durchschnitt von 1145 γ /die, fallen am 26. und 27. Tag unter das Niveau des Inter-menstruations ab und steigen am 28. Tag wieder bis etwa 1000 γ /die an. Während der Menstruation ist die Corticoid-Ausscheidung unregelmäßig, zeigt aber im ganzen fallende Tendenz. Der Durchschnitt liegt bei 930 γ /die.

Nach S t a u d i n g e r und S c h m e i s s e r (105) sind die Werte

während der Menses am höchsten (700 - 900 γ /die) und sinken dann langsam ab bis auf 400 - 500 γ /die, um darauf wieder anzusteigen.

Auch M a n n h e r z und Mitarbeiter (65) finden das Ausscheidungs-Maximum während der Menstruation. Sie geben einen Gesamtmittelwert von 83,87 γ /die an.

b) In der Gravidität

Die Corticoid-Ausscheidung ist in der Gravidität deutlich erhöht. Jedoch liegen auch hier über die Gipfelpunkte der Ausscheidung keine übereinstimmenden Ergebnisse vor.

Nach S t a e m m l e r (104) entspricht die Corticoid-Ausscheidung bis zum 4. Monat mit 942 γ /die der Menstruationsphase; im 5. bis 6. Monat beträgt sie nur durchschnittlich 550 γ /die, ist also um 45 % erniedrigt. Mit dem 7. Monat steigen die Werte auf 1180 γ an und halten sich bis zum Ende auf einem durchschnittlichen Niveau von 925 γ . Bei ruhenden Schwangeren des 10. Monat findet er dagegen eine Ausscheidung von 1400 γ . In den ersten 10 Wochenbettstagen stellt er ein Absinken der Corticoid-Ausscheidung um 60 % fest.

W ü r t e l e (125) findet bei gesunden Schwangeren des letzten Monats eine mittlere Ausscheidung von 1412 γ /die mit einer Schwankungsbreite von $\pm$ 482 γ . Der Abfall im Wochenbett ist mit 55,9 % angegeben.

Hingegen zeigen die Untersuchungen von V e n n i n g (118) Gipfel im 2. und 3. Graviditätsmonat, Depression im 4. und 5. Monat, und dann einen erneuten Anstieg bis zum 9. Monat. Vor der Geburt tritt ebenfalls eine leichte Abnahme ein.

Wieder anders sind die Ergebnisse von R o d r i g u e z - L o p e z (84). Er findet Spitzenwerte im Beginn der Gravidität, zwischen dem 5. und 6. Monat und im letzten Drittel, während im Puerperium Normalwerte erhalten werden.

c) In der Menopause

Nach den Untersuchungen von S t a e m m l e r (104) liegt die Corticoid-Ausscheidung in der Menopause bei 520 μ g/die, d.h. sie ist um 40 % niedriger als bei der geschlechtsreifen Frau.

Rodriguez L o p e z (84) dagegen findet in der Menopause und nach Hysterektomie ebenfalls normale Werte um 2 mg/die.

Obwohl die Ergebnisse nicht einheitlich sind, so ist doch festzustellen, daß Beziehungen zwischen der Funktion der Ovarialhormone und der Corticoid-Ausscheidung bestehen. Während der Corpus-Luteum-Phase ist die Corticoid-Ausscheidung erhöht.

5. Wirkung von Oestrogenen, Progesteron und Testosteron auf die Corticoid-Ausscheidung im Harn

a) Wirkung von Oestrogenen

Wie durch zahlreiche Experimente belegt, wird durch Zufuhr entsprechender Oestrogendosen die gonadotrope Funktion des HVL gehemmt, und es resultiert eine Förderung der corticotropen HVL-Funktion, erkennbar an einer deutlichen progressiven Transformation der NNR. Diese Wirkung tritt bei hypophysektomierten Tieren nicht ein. Das bedeutet, daß die Oestrogene nicht direkt auf die NNR einwirken, sondern den HVL zur Ausschüttung von ACTH stimulieren. So konnten nach Oestrogenzufuhr - in Abhängigkeit von Dosis und Zeitdauer - die drei Phasen des allgemeinen Adaptationssyndroms beobachtet werden. Auch die Wirkungen der Oestrogene auf den Stoffwechsel gleichen den durch Corticosteroide hervorgerufenen (E l e r t, dort auch Lit. (21).

Die Corticoid-Ausscheidung im Harn nach Gaben von Oestrogenen untersuchte S t a e m m l e r (104). Er führte seine Untersuchungen durch bei Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe, genitaler Hypoplasie sowie Agenesie der Ovarien, deren Ausgangswerte im Durchschnitt aller Analysen nur 70 % der normalen Tagesausscheidung erreichten. Nach Gaben von Oestrogenen in höherer Dosierung (Implantation eines Cyren-A-Kristalles von 25 mg und

nachfolgende Stoßbelastung mit 20-30 mg Oestradiolbenzoat, verteilt auf 3-6 Tage) konnte er einen durchschnittlichen Anstieg der Corticoid-Ausscheidung um + 118 % feststellen.

b) Wirkung von Progesteron und Testosteron

Wir wissen, daß ein Minimum an suprarenaler Sekretion für das Leben bei Mensch und Tier unentbehrlich ist und daß Tiere mit doppelter Adrenalektomie sterben. B o t e l l a (5) berichtet, daß adrenaletomierte Ratten nicht sterben, wenn sie Ovarien mit gelben Körpern oder Testikel mit gut entwickeltem Zwischengewebe haben. Dieses Weiterleben wird durch die Wirkung von Progesteron und Testosteron erzielt. Kastrierte und epinephrektomierte Tiere können damit am Leben erhalten werden. Ähnliche Forschungen wurden von anderen Autoren angestellt (14, 10, 25, 53). Testosteron und Progesteron erhalten die corticopriven Tiere nicht nur am Leben, sie stellen auch den alterierten Metabolismus wieder her. Die Kreatinurie der epinephrektomierten Ratten verschwindet nach injiziertem Testosteron (5). Das hydrominerales Gleichgewicht kann mit diesem Hormon bei corticopriven Ratten wieder hergestellt werden (6).

Bei Menschen zeigte M a r a n o n (66) den günstigen Effekt des Progesteron und Testosteron bei Kranken mit Addison.

Die Corticoid-Ausscheidung nach Verabreichung von Progesteron untersuchte S t a e m m l e r (104). Er führte seine Untersuchungen durch bei Patienten mit sekundärer Amenorrhoe, genitaler Hypoplasie sowie Agenesie, deren Durchschnittswerte nur 70 % der normalen Tagesausscheidung betragen. Nach Verabfolgung von Progesteron (10 oder 20 mg an 3 aufeinander folgenden Tagen) zeigten die Harncorticoide keine besondere Reaktion.

B. METHODIK ZUR QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DER CORTICOIDE IM HARN

I. DIE ERFASSUNG DER CORTICOIDE

Die Bestimmung der Steroidhormone im Harn hat in neuerer Zeit große Bedeutung erlangt. Auf Grund ihrer physiologischen Funktion kann man sie im biologischen Test nachweisen, oder sie können nach der chemischen Konstitution mit mehr oder minder spezifischen Reaktionen, die meist auf eine Farbenentwicklung hinauslaufen, bestimmt werden.

Der Harn des Menschen und der Tiere enthält fast alle Hormone, die im Organismus vorkommen. Zum Teil aber findet man andere Konzentrationsverhältnisse als im Blut. Außer den eigentlichen Hormonen sind es vor allem Abbau- und Umbauprodukte, die nur eine schwache oder keine hormonale Wirkung haben. Die Ausscheidung der Steroide erfolgt selten in freier Form, vielmehr öfters als Ester der Glucuronsäure oder Schwefelsäure.

1. Biologische Testverfahren (112)

Zur quantitativen biologischen Bestimmung des Cortins werden verschiedene der physiologischen Wirkungen benutzt. Ein Überlebenstest wird meist an solchen Tieren angewendet, bei denen die vollständige Entfernung der NNR besonders gut gelingt.

1. Hundetest nach P f i f f n e r und S w i n g l e (75).

2. Die in der Tabelle 1 angeführten Werte beziehen sich auf einen von E v e r s e und D e F r e m e r y (23) angegebenen Test, bei dem die Beeinträchtigung der Muskelschwäche an Ratten als Testreaktion dient; Es werden die Hinterbeinmuskeln der narkotisierten Ratte elektrisch gereizt und die Ausschläge registriert. Beim normalen Tier ist der 1. bis 4. Ausschlag ziemlich gleichmäßig, dagegen sinkt beim nebennierenlosen Tier nach der zunächst normalen ersten Zuckung die Arbeitsfähigkeit rasch ab. Der Test ist von Narkosetiefe, Reizstärke und Federspannung abhängig.

3. Die Muskeler müdbarkeit kann auch im Schwimmtest (28) nachgewiesen werden.

4. Die geringe Resistenz nebennierenloser Tiere gegen Glukose kann ebenso als Testreaktion benutzt werden (60).

2. Chemische Nachweismethoden

Die Corticoide sind die Metaboliten der Corticosteroide, denen allen die ungesättigte Keto-Gruppe an C_3 und die Keto-Alkohol-Seitenkette an C_{17} des Steringerüsts gemeinsam ist. Für die einigermaßen spezifische Bestimmung der NNR-Hormone scheint die $CO\cdot CH_2OH$ -Gruppe besonders geeignet zu sein, da sie sich leicht oxydieren läßt.

1. Die Versuche, die **S t a u d i n g e r** und **S c h m e i s s e r** (105) unternommen haben, um die Oxydation dieser Gruppe nach der Methode von **H a g e d o r n - J e n s e n** oder mit alkalischer Kupferoxydlösung zu bestimmen, haben nicht befriedigt. Dagegen gelingt die Bestimmung gut, wenn man die Reduktion von Phosphormolybdänsäure colorimetrisch mißt (105).
2. Eine weitere Methode basiert darauf, daß aus der $CO\cdot CH_2OH$ -Gruppe mit Perjodsäure Formaldehyd aus dem Molekül abgespalten werden kann, das sich abdestillieren läßt und in der Vorlage durch Chromotropsäure colorimetrisch bestimmt werden kann (**C o r c o r a n** and **P a g e** (13)).
3. Für die getrennte Bestimmung der C-11-Oxy-corticoide und der C-11-Desoxy-corticoide, das heißt eine Trennung der "Gluc"- bzw. "Mineralo-corticoide", geben **W e i s s b e c k e r** und **S t a u d i n g e r** eine Vorschrift (107). Durch die Verteilung zwischen Wasser und einer Petroläther- bzw. Benzollösung gehen 80-85% des Cortins in die wässrige Phase, während von dem Desoxycorticosteron nur 8-10 % im Wasser zu finden sind. Letzteres reichert sich im Petroläther bzw. Benzol an. Das oben skizzierte Verfahren ist schon früher von **L ö w e n s t e i n** und Mitarbeiter bzw. **D a u g h a d a y** und Mitarbeiter (15) vorgeschlagen und von **M a s o n** und **S p r a g u e** (67) angewendet worden. Eine Reinigung der Rohextrakte in Chloroform mit NaOH nach **T a l b o t** und Mitarbeiter (110) ist notwendig.
4. Über die papierchromatographische Trennung der NNR-Hormone ist die Arbeit von **H ü b e n e r** und Mitarbeiter besonders bemerkenswert (44),

weil neben der chromatographischen Trennung in Xylol/Formamid oder Xylol/Formamid/ NH_3 die Papierstreifen im Ultraviolett photographiert worden, um die Steroide sichtbar zu machen. Nach der Elution der ausgeschnittenen Papierstreifen wird die Menge der Steroide bei $241\text{ m}\mu$ bestimmt, weil der hier liegende Absorptionsstreifen charakteristisch für die Keto-Gruppe am C_3 und die Doppelbindung C_4 und C_5 ist.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Empfindlichkeit der chemischen Nachweismethode (105, 107) gegenüber den vielfältigsten Störungen sehr groß ist und daß die Gegenwart einer Vielzahl von Arzneimitteln die Bestimmung unmöglich macht. Vor allem sind es Alkaloide, wie Morphin, aber auch alle Pyrazolonderivate (Pyramidon, Antipyrin, Novalgin usw.), alle Barbiturate, ferner Istizin, Herzglykoside, wie Strophantin und v.a.m.

II. ANGEWANDTE METHODE ZUR BESTIMMUNG DER GLUCOCORTICOIDE IM HARN

Alle im speziellen Teil angegebenen Glucocorticoid-Ausscheidungswerte sind mit einer chemischen Methode bestimmt worden. Es handelt sich um eine modifizierte Arbeitsweise, der die Methoden nach Staudinger und Schmeisser bzw. Staudinger und Weissbecker, sowie die Färbemethode nach Porter and Silber zu Grunde liegen (105, 107, 79).

Wir erfassen mit diesem Verfahren im wesentlichen freie, hormonaktive Glucocorticoide, und zwar spezifisch die 17, 21-dihydroxy-20-keto-steroidoide. Das ist vor allem 11-Dehydro-17-oxy-corticosteron (Cortison) und 17-Oxy-corticosteron (Cortisol).

Arbeitsvorschrift

1. Extraktion und Reinigung

200 ccm des genau gesammelten 24-Stunden-Urins werden mit 2 ccm Eisessig pro analysi angesäuert. Die Steroid-Extraktion erfolgt durch mehrmaliges Ausschütteln mit ca. 150 ccm reinem Chloroform (5 x 30 ccm). Der Gehalt an Schleim- und Eiweißstoffen verursacht eine mehr oder weniger starke

Emulsionsbildung. Durch vorsichtiges Zentrifugieren (3000 U/min 10 Minuten) setzen sich diese Stoffe an der Oberfläche ab und können ohne besondere Hormonverluste entfernt werden. Zunächst saugt man die Urinreste mit der Wasserstrahlpumpe vorsichtig ab und gießt den Chloroformextrakt durch ein Faltenfilter in einen 250 ccm Kolben. Die Zentrifugengläser sowie die Schleimreste im Filter sind mit etwas Chloroform nachzuwaschen. Dann läßt man den Chloroformextrakt in einer Schliffapparatur bei vermindertem Druck und einer Wasserbadtemperatur von höchstens 50°C abdestillieren bis zur Trockne.

Der Rückstand wird mit 10 ccm Petroläther und 5 ccm eines Gemisches - 70 Teile Alkohol und 30 Teile nHCl p.a. - aufgenommen, in Scheidetrichter B übergefüllt und dort kräftig geschüttelt. Die untere Schicht ist in Scheidetrichter A abzulassen, der bereits 10 ccm Petroläther und 10 ccm nHCl enthält. Der Destillierkolben wird noch 3 mal mit je 5 ccm HCl-Alkohol in B ausgespült, indem man immer wieder schüttelt, absitzen läßt und die untere Schicht von B in Scheidetrichter A abfüllt. Die Petrolätherschicht ist zu verwerfen. Nun wird Scheidetrichter A intensiv geschüttelt, dann läßt man separieren und gibt die untere Schicht in einen sauberen Scheidetrichter. Die obere Petrolätherphase ist wiederum zu verwerfen.

Die alkoholische Lösung wird 4mal mit je 5 ccm Chloroform p.a. energisch ausgeschüttelt und die obere Schicht jeweils verworfen. Die vereinigten Chloroformauszüge sind mit 5 ccm 1/2n NaOH ganz intensiv auszuschütteln. Die Chloroformschicht muß entfärbt sein. Sie wird dann nochmals mit 5 ccm n/10 NaOH und 5 ccm n/10 H₂SO₄ zur Entfernung basischer und saurer Substanzen ausgeschüttelt. Dann filtriert man den Chloroformauszug durch Blaugel. (Das Blaugel ist vorher mit 10 ccm Chloroform kurz auszuwaschen und das Waschchloroform zu verwerfen). Die Filtrierung muß zügig verlaufen. Es ist wichtig, mit genügend Chloroform nachzuspülen, damit keine Hormonrückstände im Blaugel verbleiben. Die Chloroformlösung wird mit Chloroform auf ein rundes Volumen (30 ccm) aufgefüllt und in zwei gleiche Teile geteilt. In 100 ccm Schliffkölbchen werden sie bei vermindertem Druck und bei einer Temperatur von höchstens 50°C im Wasserbad abdestilliert.

2. Färbung

Die Auflösung der Rückstände erfolgt mit je 1 ccm Methanol. In Kolben A gibt man 8 ccm verd. Schwefelsäure (190 Aqua dest. + 310 ccm H₂SO₄ conc. pro

analysi Merck) und in Kolben B 8 ccm Phenylhydrazin-Schwefelsäure, die jeden Tag frisch (!) herzustellen ist (65 mg aus Äthylalkohol umkristallisierten Phenylhydrazinhydrochlorids sind in 100 ccm der vorgenannten verdünnten Schwefelsäure zu lösen). Die Wände der Kölbchen werden gründlichst gespült und evtl. angetrocknete Rückstände mit einem Glasstab gelöst. Die Lösungen führt man in Reagensgläser über und stellt außerdem Reagentienleerwerte (Methanol + Schwefelsäure mit und ohne Phenylhydrazin) an. Die verschlossenen Gläschen werden 20 Minuten im Wasser bei 60°C (+ 1°C!) gefärbt, danach 3 Minuten in fließendem Wasser abgekühlt. Die Messung erfolgt mit dem Beckmann-Spektrofotometer bei 405 $\mu\mu$.

3. Eichkurve

Um den Hormongehalt ausrechnen zu können, ist die Intensität der Färbung von einer bekannten Menge (a) Cortison zu bestimmen. Gleichzeitig muß ein Reagentienleerwert (b) angestellt werden. Die Differenz der optischen Dichte, a-b, ist proportional der Quantität der 17,21-dihydroxy-20-keto-steroiden in der Probe. Wir stellten die Eichkurve mit Cortison (Schering) auf (Abb. 4 und 5).

Abb. 4

Cortison (Schering)	Extinktion
γ	
25	0,107
50	0,219
75	0,319
100	0,421
125	0,530
150	0,632

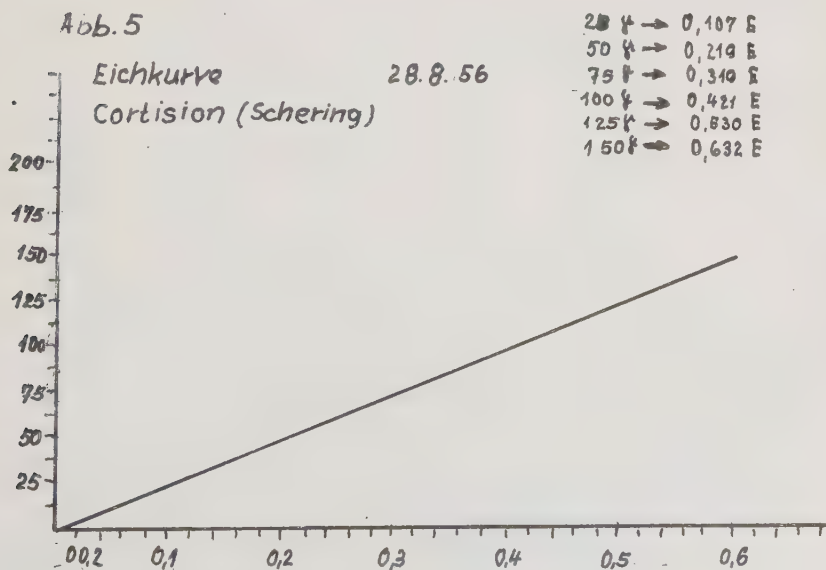
Die Untersuchung bezieht sich auf 100 ccm Harn, da die Menge geteilt ist. Der ermittelte Wert wird mit der 24-Stunden-Urinmenge multipliziert.

4. Arbeitsverlust

Um den Arbeitsverlust der Methode festzustellen, haben wir 3 Kontrolluntersuchungen, denen wir jeweils 100 Cortison zusetzten, durchgeführt. Der Arbeitsverlust betrug 53,5 %, den wir bei unseren Resultaten berücksichtigt haben.

Die Arbeitszeit für eine Analyse beträgt ca. 3-4 Stunden. Bei entsprechender Anordnung ist es aber möglich, zwei Untersuchungen nebeneinander laufen zu lassen, wodurch sich die Arbeitszeit etwas verkürzt. Da nur Werte in Gamma-Größen zu erwarten sind, erfordert die Methode ein peinlich genaues Arbeiten und von Verunreinigungen vollkommen freie Chemikalien und Geräte. Außerdem können, wie schon erwähnt, die verschiedensten Arzneimittel eine Auslöschung der Werte herbeiführen.

Unter Berücksichtigung aller Faktoren handelt es sich jedoch bei dieser Methode um eine genaue und auch relativ einfache Bestimmung, die durchaus für den klinischen Gebrauch geeignet ist.



C. SPEZIELLER TEIL

I. EIGENE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GLUCOCORTICOID-AUSSCHIEDUNG

1. Nach Verabreichung von Oestrogenen

Wir untersuchten die Glucocorticoide im exakt gesammelten 24-Stunden-Urin bei 2 Patientinnen vor und nach der Verabreichung von Oestradiolbenzoat (Progynon B forte). 16 Harnanalysen wurden durchgeführt.

Patientin 1

Frau H.J., 48 Jahre, in gutem AZ
Diagnose: Collum-Ca II (J.-Nr. 22 889)

Glucocorticoid-Ausscheidung:

a) Ausgangsanalysen:

10.9.56	260 γ	
11.9.56	276 γ	
12.9.56	260 γ	
13.9.56	264 γ	Mittelwert 265 γ /die

b) 14.9.56 50 mg Progynon B forte p.i.

Harnanalysen:	14.9.56	380 γ = +	43 %
	15.9.56	408 γ = +	54 %
	16.9.56	400 γ = +	51 %
	17.9.56	390 γ = +	47 %
	18.9.56	354 γ = +	33 %
	19.9.56	349 γ = +	31 %

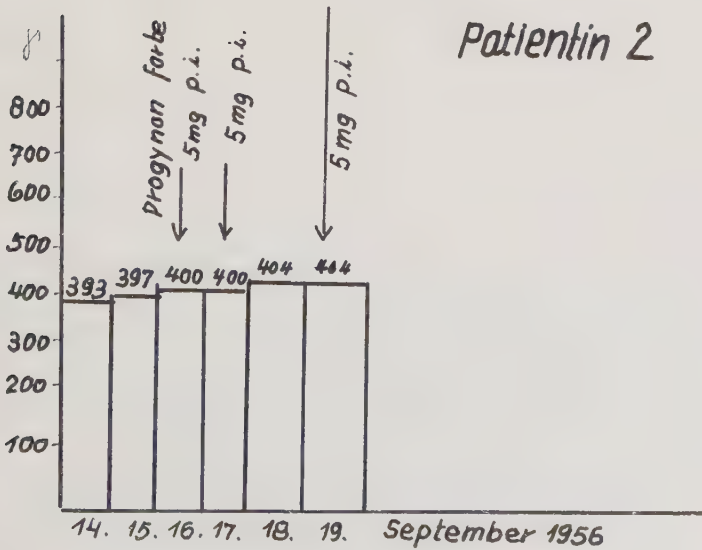
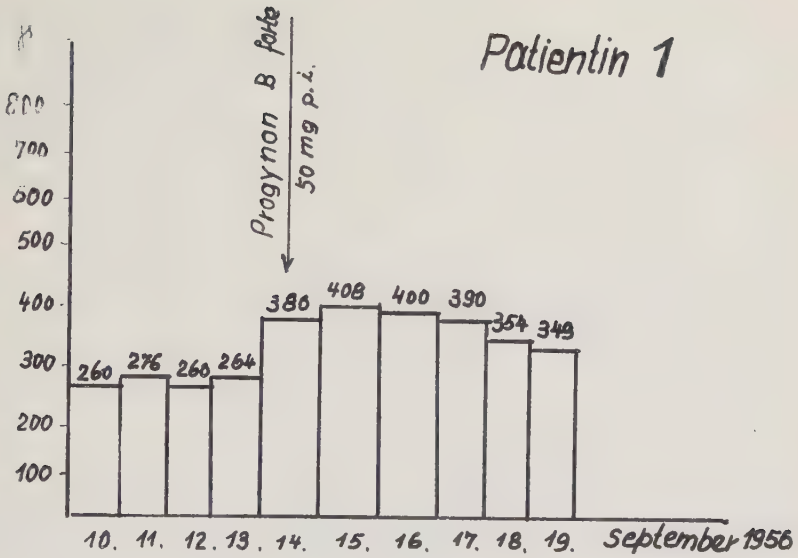
Patientin 2

Frau B.L., 35 Jahre, in ausreichendem EZ und AZ
Diagnose: Sekundäre Amenorrhoe (J.-Nr. 188/IX/56)

Glucocorticoid-Ausscheidung:

a) Ausgangsanalysen:

14.9.56	393 γ	
15.9.56	397 γ	Mittelwert 395 γ /die



b) 16.9.56 5 mg Progynon forte p.i.
17.9.56 5 mg Progynon forte p.i.
19.9.56 5 mg Progynon forte p.i.

Harnanalysen:	16.9.56	400 γ
	17.9.56	400 γ
	18.9.56	404 γ
	19.9.56	404 γ

Da die Patientin nicht länger in stationärer Behandlung blieb, konnten die Harnuntersuchungen nicht weiter fortgesetzt werden.

Zusammenfassung:

Die Glucocorticoid-Ausscheidung war vermehrt nach einmaliger Verabreichung von 50 mg Oestradiolbenzoat p.i. Der Gipfelpunkt des Anstiegs wurde am 2. Tag mit 54 % beobachtet. Noch am 6. Tag nach der Hormonzufuhr war die Glucocorticoid-Ausscheidung um 31% erhöht. (Patientin 1).

Nach 3maliger Verabfolgung von jeweils 5 mg Oestradiolbenzoat p.i. konnte keine besondere Reaktion der Harn-Glucocorticoide festgestellt werden. (Patientin 2).

2. Nach Verabreichung von Oestrogen/Progesteron-Kombinationen

In den folgenden Untersuchungsreihen prüften wir die Ausscheidung der Glucocorticoide im genau gesammelten 24-Stunden-Urin vor und nach der Injektion einer Oestrogen/Progesteron-Kristallmischsuspension (Einzeldosis 10 mg Oestradiolmonobenzoat- und 200 mg Progesteron-Kristalle) bei 6 Patientinnen, die noch wegen einem Collum-Ca einer Strahlenbehandlung unterzogen werden mußten. 56 Harnanalysen wurden durchgeführt.

Patientin 3

Frau D.R., 44 Jahre in gutem AZ und EZ

Diagnose: Collum-Ca I (J. -Nr. 22589)

Glucocorticoid-Ausscheidung:

a) Ausgangsanalysen:

29.5.56	350	g
30.5.56	355	g
31.5.56	345	g
1.6.56	358	g Mittelwert 352 g/die

b) 1.6.56 10:200 mg Oestrogen/Progesteron p.i.

Harnanalysen:	2.6.56	610	g = + 73 %
	3.6.56	687,7	g = + 96 %
	4.6.56	665	g = + 89 %
	5.6.56	652	g = + 84 %

5.6.56 20:400 mg Oestrogen/Progesteron p.i.

Harnanalysen:	6.6.56	859,6	g = + 144 %
	7.6.56	830	g = + 137 %
	8.6.56	821	g = + 133 %

Patientin 4

Frau A.J., 42 Jahre, in gutem AZ

Diagnose: Collum-Ca III (J. -Nr. 22 743)

Glucocorticoid-Ausscheidung:

a) 10.7.56 375 g

Ausgangs- 11.7.56 379 g

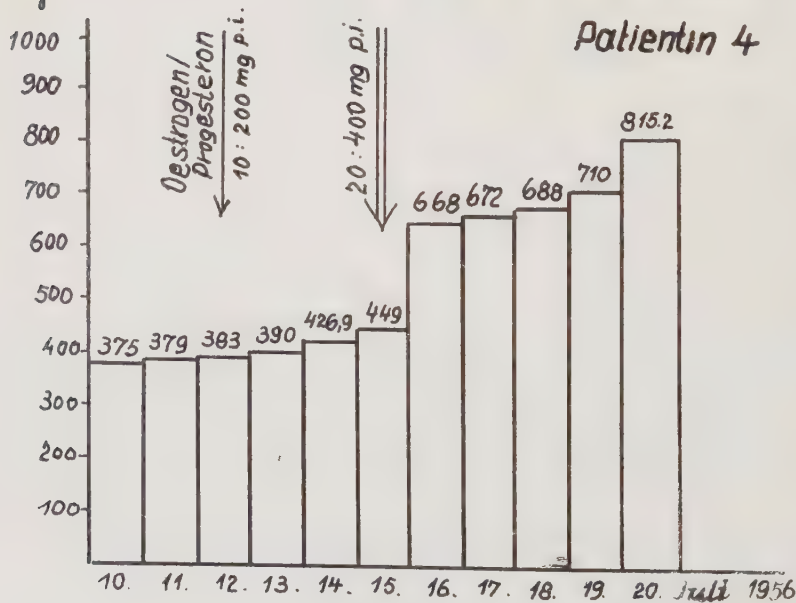
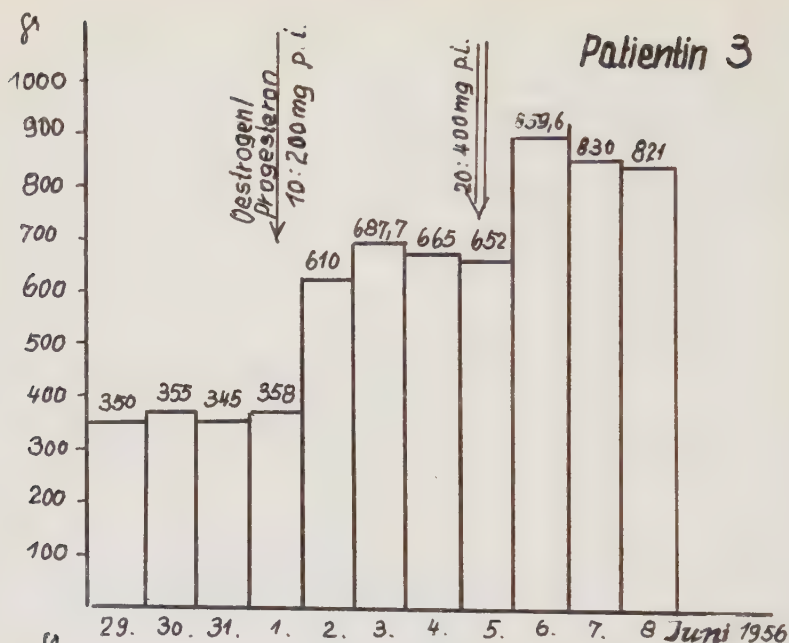
analysen: 12.7.56 383 g Mittelwert 379 g/die

b) 12.7.56 10:200 mg Oestrogen/Progesteron p.i.

Harnanalysen:	13.7.56	390	g = + 3 %
	14.7.56	426,9	g = + 12 %
	15.7.56	449	g = + 19 %

15.7.56 20:400 mg Oestrogen/Progesteron p.i.

Harnanalysen:	16.7.56	668	g = + 76%
	17.7.56	672	g = + 77%
	18.7.56	688	g = + 82%
	19.7.56	710	g = + 88%
	20.7.56	815,2	g = + 115%



Patientin 5

Frau K.H., 47 Jahre, in gutem AZ und EZ

Diagnose: Collum-Ca II (J.-Nr. 22 804)

Glucocorticoid-Ausscheidung:

a) Ausgangsanalysen:

8.7.56	292	γ	
9.7.56	320	γ	
10.7.56	300	γ	Mittelwert 204 γ/die

b) 10.7.56 10:200 mg Oestrogen/Progesteron p.i.

Harnanalysen:	11.7.56	392	γ	= +	26 %
	12.7.56	404	γ	= +	32 %
	13.7.56	436	γ	= +	43 %
	14.7.56	442	γ	= +	45 %

14.7.56 20:400 mg Oestrogen/Progesteron p.i.

Harnanalysen:	15.7.56	520	γ	= +	71 %
	16.7.56	594,8	γ	= +	95 %

Patientin 6

Frau E.M., 65 Jahre, in mittlerem AZ, mit 40 Jahren Menopause

Diagnose: Collum-Ca III (J.-Nr. 22 879)

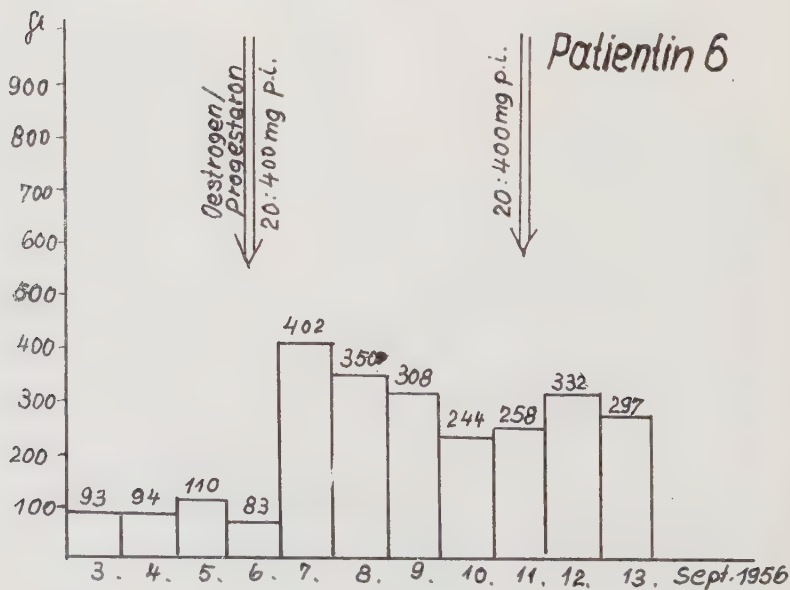
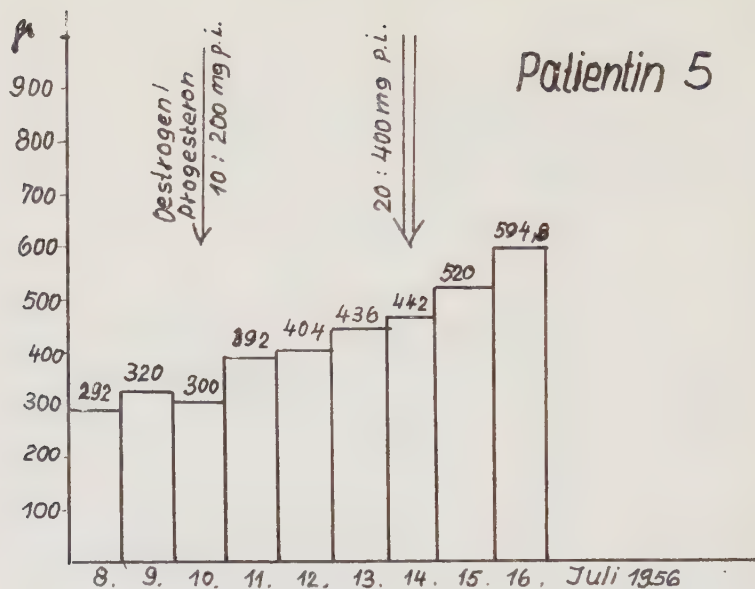
Glucocorticoid-Ausscheidung:

a) Ausgangsanalysen:

3.9.56	93	γ	
4.9.56	94	γ	
5.9.56	110	γ	
6.9.56	83	γ	Mittelwert 95 γ/die

b) 6.9.56 20:400 p.i. Oestrogen/Progesteron

Harnanalysen:	7.9.56	402	γ	= +	323 %
	8.9.56	350	γ	= +	270 %
	9.9.56	308	γ	= +	227 %
	10.9.56	244	γ	= +	157 %
	11.9.56	258	γ	= +	172 %



	11.9.56	20:400 Oestrogen/Progesteron p.i.
Harnanalysen:	12.9.56	332 γ = + 250 %
	13.9.56	297 γ = + 212 %

Zu dieser Patientin sei noch erwähnt, daß sie salzfreie Diät erhielt. Damit erklären sich wahrscheinlich die niedrigen Ausgangswerte der Harn-Glucocorticoide (siehe Seite 10 (74)).

Patientin 7

Frau H.E., 40 Jahre, in mäßigem AZ

Diagnose: Collum-Ca II (J.-Nr. 22890)

Glucocorticoid-Ausscheidung:

a) Ausgangsanalysen:

10.9.56	397 γ	
11.9.56	605 γ	
12.9.56	198 γ	
13.9.56	391 γ	Mittelwert 398 γ /die

b) 13.9.56 20:400 Oestrogen/Progesteron p.i.

Harnanalysen:	14.9.56	484 γ = + 21 %
	15.9.56	946 γ = + 137 %
	16.9.56	912 γ = + 130 %
	17.9.56	903 γ = + 128 %

Patientin 8

Frau D.L., 35 Jahre, in gutem AZ

Diagnose: Collum-Ca II (J.-Nr. 22 030)

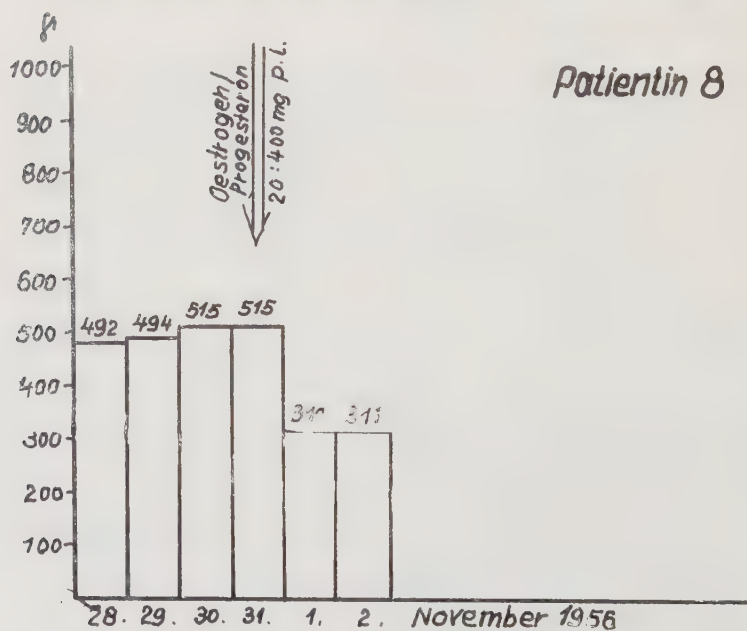
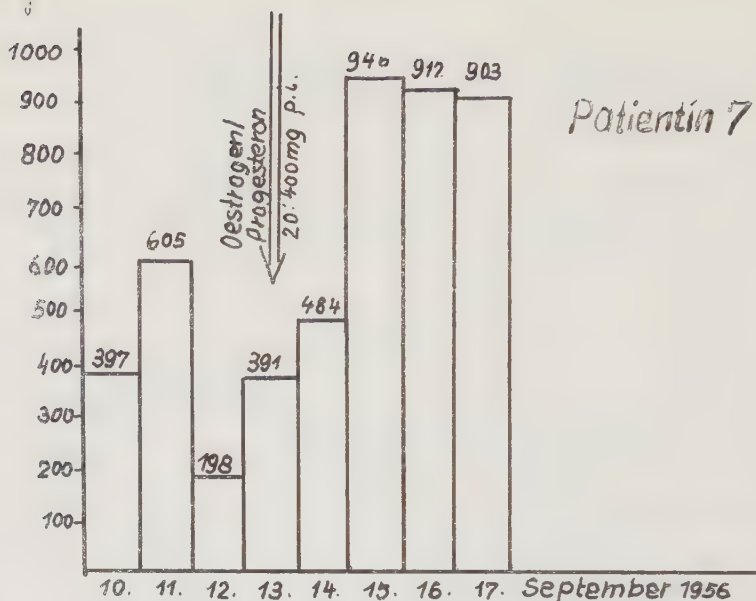
Glucocorticoid-Ausscheidung:

a) Ausgangsanalysen:

28.10.56	492 γ	
29.10.56	494 γ	
30.10.56	515 γ	
31.10.56	515 γ	Mittelwert 504 γ /die

b) 31.10.56 20:400 mg Oestrogen/Progesteron p.i.

Harnanalysen:	1.11.56	311 γ = - 62%
	2.11.56	311 γ = - 62%



Da bei der Patientin andere Therapiemaßnahmen notwendig wurden, die unsere Harnanalysen unmöglich machten, konnten weitere Bestimmungen nicht durchgeführt werden.

Zusammenfassung:

Die Verabreichung von Oestrogen/Progesteron-Kombinationen p.i. bewirkte bei den Patientinnen 3 bis 7 eine vermehrte Glucocorticoid-Ausscheidung. Lediglich Patientin 8 zeigte verminderte Glucocorticoid-Werte.

3. Nach Verabreichung von Nortestosteron

Bei weiteren 4 Patientinnen untersuchten wir die Glucocorticoid-Ausscheidung im exakt gesammelten 24-Stunden-Urin vor und nach Nortestosterongaben, gestagen hochwirksamer Substanzen, die per injectionem bzw. per os verabreicht wurden. 24 Harnanalysen wurden durchgeführt.

Patientin 9

Frau H.L., 48 Jahre, in gutem EZ und AZ, Menopause seit 1933.

Diagnose: Urethralpolyp, chron. Obstipation, psychisch überlagerte Kreuzschmerzen. (HB 817/IX/56)

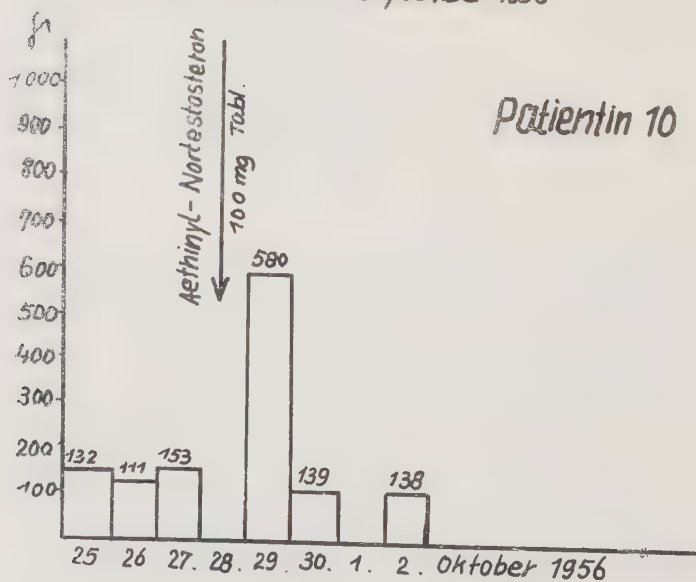
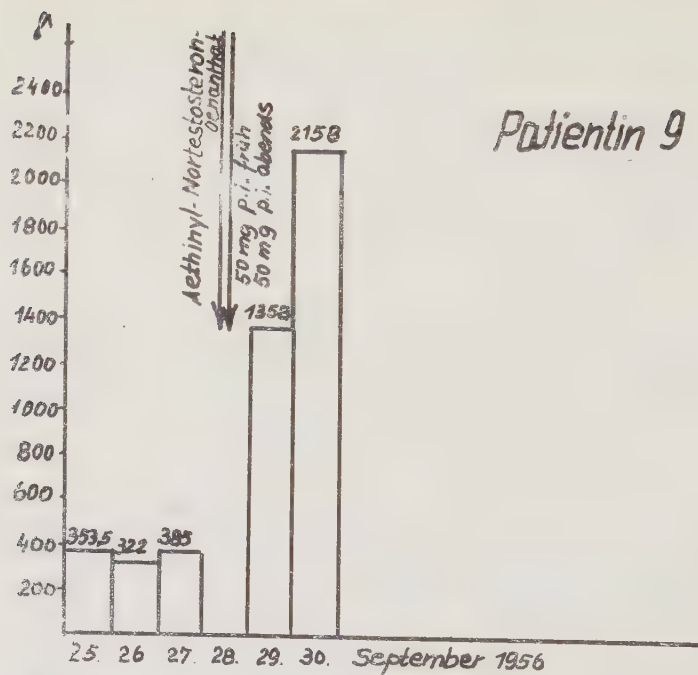
<u>Glucocorticoid-Ausscheidung:</u>	a) Ausgangsanalysen:
	25.9.56 353,5 γ
	26.9.56 322 γ
	27.9.56 385 γ Mittelwert 353,5 γ /die
	b) 28.9.56 früh und abends
	je 50 mg p.i. Aethinyl-Nortestosteron-oenanthat
Harnanalysen:	29.9.56 1358 γ = + 284 %
	30.9.56 2158 γ = + 510 %

Patientin 10

Frau H.V., 62 Jahre, in gutem EZ und AZ, Menopause seit 1943.

Diagnose: Descensus vaginae mit relativer Harninkontinenz. (HB 790/IX/56)

<u>Glucocorticoid-Ausscheidung:</u>	a) Ausgangsanalysen:
	25.9.56 132 γ
	26.9.56 111 γ
	27.9.56 153 γ Mittelwert 132 γ /die
	b) 28.9.56 <u>100 mg Tabletten Aethinyl-</u>
	<u>Nortestosteron</u>
Harnanalysen:	29.9.56 580 γ = + 339 %
	30.9.56 139 γ = Ausgangsniveau
	2.10.56 138 γ = Ausgangsniveau



Patientin 11

Frau F.A., 54 Jahre, seit 2 Jahren Menopause, guter AZ und EZ.

Diagnose: Zustand nach vorderer Plastik, flache Portio-Amputation, hintere Plastik. (HB 831/IX/56).

Bei dieser Patientin wurde 12 Tage vor Beginn unserer Harnuntersuchungen der obige Eingriff wegen Descensus vaginae mit Cystocele und relativer Harninkontinenz durchgeführt. Der postoperative Verlauf war normal.

Glucocorticoid-Ausscheidung:

a) Ausgangsanalysen:

7.10.56	324	γ	
8.10.56	348	γ	
9.10.56	306	γ	Mittelwert 326 γ/die

b) 10.10.56 100 mg Tabletten Methyl-Nortestosteron

Harnanalysen:	10.10.56	233	γ	= - 28 %
	11.10.56	565	γ	= + 73 %
	12.10.56	288	γ	= Ausgangsniveau

Patientin 12

Fräulein B.J., 51 Jahre, in gutem EZ und AZ

Diagnose: Zustand nach supravaginaler Uterusamputation; das linke Ovar wurde zurückgelassen, die rechten Adnexe waren bereits früher entfernt worden. (HB 829/IX/56)

Die gynäkologische Operation ist 21 Tage vor unseren Harnanalysen wegen Uterus myomatosus durchgeführt worden. Es war ein glatter postoperativer Verlauf.

Glucocorticoid-Ausscheidung:

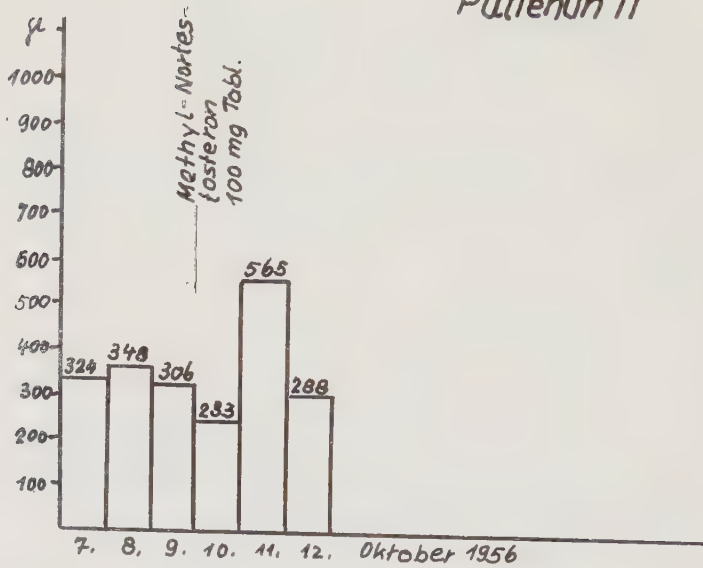
a) Ausgangsanalysen:

7.10.56	319	γ	
8.10.56	383	γ	
9.10.56	225	γ	Mittelwert 309 γ/die

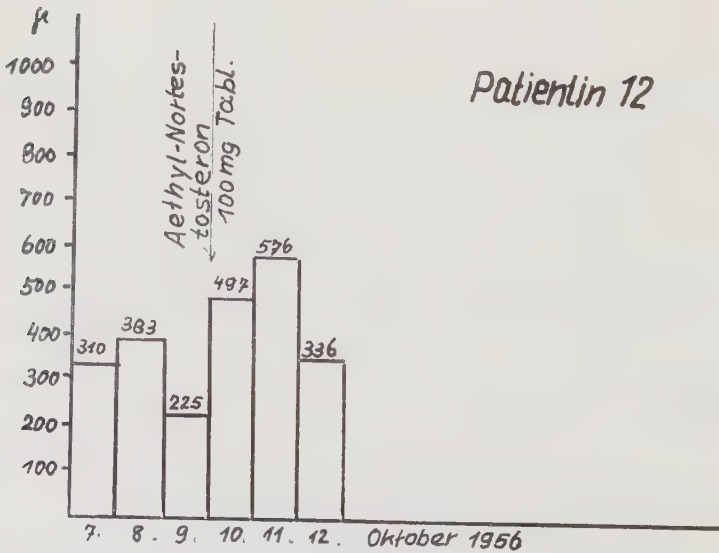
b) 9.10.56 100 mg Tabletten Aethyl-Nortestosteron

Harnanalysen:	10.10.56	497	γ	= + 61 %
	11.10.56	576	γ	= + 86 %
	12.10.56	336	γ	= Ausgangsniveau

Patientin 11



Patientin 12



Zusammenfassung:

Die Verabfolgung von Aethinyl-Nortestosteron (Patientin 9 und 10) führte zu einer starken Vermehrung der Glucocorticoid-Ausscheidung von 510 % bzw. 339 %.

Aber auch nach Zufuhr von Methyl- bzw. Aethyl-Nortestosteron (Patientin 11 und 12) konnte eine erhöhte Glucocorticoid-Ausscheidung von 73 % bzw. 86 % festgestellt werden.

Bereits am 2. oder 3. Tag nach der Hormonverabreichung lagen die Werte wieder in Ausgangshöhe.

II. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Es wurde von 12 Patientinnen im exakt gesammelten 24-Stunden-Urin die Ausscheidung der freien, aktiven Glucocorticoide vor und nach der Verabreichung von weiblichen Sexualhormonen untersucht. Wir extrahierten und reinigten die Steroide nach Staudinger und Schmeisser (105, 107), während wir für die Quantitätsbestimmung die Farbreaktion mit Phenylhydrazin-Schwefelsäure, die Porter and Silber (79) angeben, verwendeten. Damit konnten wir spezifisch die Menge der ausgeschiedenen 17,21-dihydroxy-20-keto-steroiden erfassen, also vor allem die Glucocorticoide Cortison und Cortisol.

Die Untersuchungen zeigten, daß

1. die Glucocorticoid-Ausscheidung der geschlechtsreifen Frau im Alter zwischen 35 und 51 Jahren bei 8 Patientinnen im Durchschnitt $\frac{363 \text{ } \mu\text{g}}{\text{die}}$ betragen hat. Die Werte schwankten zwischen $265 \text{ } \mu\text{g}$ und $504 \text{ } \mu\text{g}$ (Tabelle 1).

Tabelle 1

Pat.	Alter	Diagnose	Glucocorticoid-Ausscheidung durchschnittlich / 24 Stunden
1	49	Collum-Ca II	265 γ
2	35	sek. Amenorrhoe	395 γ
3	44	Collum-Ca I	352 γ
4	42	Collum-Ca III	379 γ
5	47	Collum-Ca II	304 γ
7	40	Collum-Ca II	398 γ
8	35	Collum-Ca II	504 γ
12	51	21 Tage nach gyn. Operation	309 γ

2. Die Glucocorticoid-Ausscheidung in der Menopause -
das Alter der untersuchten Patientinnen war zwischen 48 und 65 Jahren -
zeigte einen Mittelwert von 226,5 γ / die, d.h. sie lag um 60% niedriger
als bei der geschlechtsreifen Frau (Tabelle 2).

Tabelle 2

Pat.	Alter	Menopause seit	Diagnose	Glucocorticoid-Ausscheidung durchschnittlich / 24 Stunden
6	65	25 Jahren	Collum-Ca III	95 γ
9	48	23 Jahren	Utethralpolyp	353 γ
10	62	13 Jahren	Desc. vaginae	132 γ
11	54	2 Jahren	12 Tage nach gyn. Operation	326 γ

3. Nach Verabreichung von weiblichen Sexualhormonen

a) Oestrogene

Nach einmaliger Injektion von 50 mg Oestradiolbenzoat trat in den ersten 4 Tagen eine auf durchschnittlich 49 % erhöhte Glucocorticoid-Ausscheidung auf. Auch am 5. und 6. Tag war sie noch um 32 % vermehrt. Der Gipfelpunkt zeigte sich am 2. Tag. (Patientin 1). Hingegen zeigten die Glucocorticoidwerte nach 3maliger täglicher Zufuhr von je 5 mg Progynon B forte p.i. keine Reaktion (Patientin 2).

b) Oestrogen/Progesteron-Kombinationen p.i.

In 3 Fällen (Pat. 3 - 5) verabreichten wir zuerst die Einzeldosis von 10:200 mg und 5 Tage später die doppelte Menge 20:400 mg. Patientin 6 erhielt gleich die doppelte Dosis 20:400 mg und 5 Tage später nochmals 20:400 mg. Den Patientinnen 7 und 8 wurde nur einmal die doppelte Dosis 20:400 mg zugeführt.

Die Glucocorticoid-Ausscheidung, die in den ersten 3 bis 5 Tagen nach der Hormonzufuhr geprüft wurde, zeigte in allen Fällen - bis auf Patientin 8 - einen signifikanten Anstieg.

Nach Verabfolgung der

aa) Einzeldosis 10:200 mg (Patientin 3-5) war die Glucocorticoid-Ausscheidung um durchschnittlich 44,4 % erhöht. Sie schwankte zwischen + 11,3 und + 85,5 %. Den Spitzenwert zeigte Patientin 3 am 2. Tag, Patientin 4 am 3. Tag und Patientin 5 am 4. Tag nach der Hormonbehandlung (Tabelle 3).

bb) doppelten Dosis 20:400 mg konnte eine stärkere Erhöhung der Glucocorticoid-Ausscheidung festgestellt werden. Sie betrug im Durchschnitt + 145,5 % (Patientin 3-7) und schwankte zwischen + 83 % und + 231 %. Der Gipfelpunkt des Anstiegs war wiederum nicht einheitlich: am 1. Tag bei Patientin 3 und 6, am 2. Tag bei Patientin 5 und 7 und am 5. Tag bei Patientin 4. Lediglich Patientin 8 zeigte am 1. und 2. Tag eine Verminderung um - 62 %. (Tabelle 3).

Tabelle 3 Nach Oestrogen/Progesteron-Kombinationen p.i.

Pat.	Alter	Ausg. Wert γ	Dosis	Glucocorticoid-Ausscheidung			
				i. Durchschnitt von 1-5 Tagen		Gipfelpunkt	
				γ	%	Tag	%
3	44	352 γ	10:200mg	653,7 γ	+ 85,5	2.	+ 96
4	42	379 γ	10:200mg	421,9 γ	+ 11,3	3.	+ 19
5	47	304 γ	10:200mg	418,5 γ	+ 36,5	4.	+ 45
3	44	352 γ	20:400mg	836,8 γ	+138	1.	+ 144
4	42	379 γ	20:400mg	710,6 γ	+ 87,6	5.	+ 115
5	47	304 γ	20:400mg	557,4 γ	+ 33	2.	+ 95
6	65	95 γ	20:400mg	312,4 γ	+229,8	1.	+ 323
6	65	95 γ	20:400mg	314,5 γ	+231	1.	+ 250
7	40	398 γ	20:400mg	811,2 γ	+104	2.	+ 137
8	35	504 γ	20:400mg	311 γ	- 62	2.	- 62

Bei der festgestellten prolongierten Erhöhung der Glucocorticoid-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin nach Zufuhr von Oestrogenen und Oestrogen/Progesteron-Kombinationen handelt es sich um einen zentralen Wirkungsmechanismus der Oestrogene und auch um eine direkte Umwandlung von Progesteron in Corticosteroide.

c) Nortestosteron

bewirkte ebenfalls bei allen Patientinnen eine vermehrte Glucocorticoid-Ausscheidung (Pat. 9-12). Der Gipfelpunkt war am 1., meist am 2. Tag. Bereits am 2. bzw. 3. Tag lagen die Werte wieder im Bereich der Ausgangsgröße. Äthynyl-Nortestosteron verursachte eine wesentlich höhere Glucocorticoid-Ausscheidung als Metyl- und Äthyl-Nortestosteron. Parenteral zugeführt war es ebenfalls wirksamer auf die Glucocorticoid-Ausscheidung als oral. (Tabelle 4).

Tabelle 4

Nortestosteron

Pat.	Alter	Ausg. Wert γ	D o s i s	Glucocorticoid-Ausscheidung				
				1. Tag		2. Tag		3. Tag
				γ	%	γ	%	γ
9	48	353 γ	Aethinyl-N. 100mg p.i.	1358 γ	+284	2158 γ	+510	-- γ
10	62	132 γ	100mg Tbl. Methyl-N.	580 γ	+339	139 γ	--	138 γ
11	54	326 γ	100mg Tbl. Aethyl-N.	233 γ	- 28	565 γ	+ 73	288 γ
12	51	309 γ	100mg Tbl.	497 γ	+ 61	576 γ	+ 36	336 γ

Der beobachtete kurzfristige Anstieg der Glucocorticoid-Ausscheidung nach Zufuhr von Nortestosteron beruht auf einer direkten Umwandlung der progestativen Substanzen in Corticosteroide.

III. ZUSAMMENFASSUNG

Im allgemeinen Teil der Arbeit wurde die Chemie, das Vorkommen und die Sekretion, die Biosynthese sowie die Physiologie der Corticosteroide besprochen. Dann folgten Angaben über die Funktion der NNR und die Corticoid-Ausscheidung bei Stress und nach ACTH-Stimulation. Weiter berichteten wir über die Corticoid-Ausscheidung im Harn bei normal menstruierten Frauen, in der Gravidität und in der Menopause. Eine Literaturbesprechung über den Einfluß von Oestrogenen, Progesteron und Testosteron leitet über zum speziellen Teil.

Nach einem Bericht über die verschiedenen Verfahren zur Corticoid-Bestimmung wurde die für die eigenen Untersuchungen angewandte Methode zur Bestimmung der Glucocorticoide im Harn ausführlich besprochen. Es handelt sich um eine modifizierte Arbeitsweise, der die Methode von St a u d i n g e r und S c h m e i s s e r sowie die Färbemethode nach P o r t e r und S i l b e r zu Grunde liegt. Damit werden spezifisch die ausgeschiedenen 17,21-dihydroxy-20-keto-steroide erfaßt, das sind vor allem die freien, aktiven Glucocorticoide Cortison und Cortisol.

Im speziellen Teil berichteten wir über die eigenen Untersuchungen der Glucocorticoid-Ausscheidung im exakt gesammelten 24-Stunden-Urin vor und nach der Verabreichung von weiblichen Sexualhormonen und stellten fest:

1. Die Glucocorticoid-Ausscheidung der geschlechtsreifen Frau im Alter zwischen 35 und 51 Jahren betrug im Durchschnitt 363 /24 Std. Die Werte schwankten zwischen 265 und 504 .

2. Die Glucocorticoid-Ausscheidung in der Menopause - Alter zwischen 48 und 65 Jahren - ergab durchschnittliche Werte von 226,5 /24 Std., d.h. sie waren um 60 % niedriger als bei der geschlechtsreifen Frau. Die Ausscheidung schwankte zwischen 95 und 353 .

3. Nach Verabreichung von weiblichen Sexualhormonen

a) Oestrogene

Nach einmaliger Injektion von 50 mg Oestradiolbenzoat trat eine prolongierte Erhöhung der Glucocorticoid-Ausscheidung von durchschnittlich 49 % auf. Während nach 3maliger Zufuhr von je 5 mg p.i. die Glucocorticoid-Werte keine Reaktion zeigten.

b) Oestrogen - Progesteron - Kombinationen p.i.

bewirkten ebenfalls eine länger dauernde vermehrte Glucocorticoid-Ausscheidung. Nach Zufuhr der

aa) Einzeldosis 10:200 mg war sie im Durchschnitt auf + 44,4 % erhöht. Die Werte schwankten zwischen + 11,3 % und + 85,5 %.

bb) der doppelten Dosis 20:400 mg betrug die Steigerung durchschnittlich + 145,5 %, sie schwankte zwischen + 83 % und + 231 %. Lediglich eine Patientin zeigte eine Verminderung um - 62 %.

Die nachgewiesene Erhöhung wird durch einen zentralen Wirkungsmechanismus der Oestrogene und durch eine direkte Umwandlung von Progesteron in Corticosteroide hervorgerufen.

c) Nortestosteron

verursachte in allen Fällen einen kurzfristigen (1-2 Tage) Anstieg der Gluco-

corticoid-Ausscheidung. Nach Zufuhr von Aethinyl-Nortestosteron wurden wesentlich höhere Werte beobachtet als nach Methyl- und Aethyl-Nortestosteron. Parenteral zugeführt war es ebenfalls wirksamer auf die Glucocorticoid-Ausscheidung als oral.

Der gefundene kurz dauernde Anstieg der Glucocorticoid-Ausscheidung beruht auf einer direkten Umwandlung der progestativen Substanzen in Corticosteroide.

Literaturverzeichnis

1. Andersen and Kennedy: J. of Physiol. 79, 1 (1933). -
2. Anselmino, K.J., F. Hoffmann u. L. Herold:
Arch. Gyn. 157, 86 (1934); Z. exper.
Med. 94, 323 (1934); Klin. Wschr.
209 (1934); Klin. Wschr. 1944 (1933). -
3. Bloch, K.: Recent Progr. Hormone Res. 6, 111 (1951)
4. Boissezon, De: Bull. Histol. Appl. 13, 129 (1936).
5. Botella-Llusia, J.: Rev. espan. Clin. 1, 4 (1941); Semana
med. 6, 11 (1943); Suprarenales y
Funcion Sexual. La Tercera Gonada.
Madrid: Morata 1946. - Medicina 14,
337 (1946).
6. Buchwald, K.W., L. Hudson and J. Bellanca:
Endocrinology 47, 228 (1950).
7. Burton, R.B., A. Zaffaroni and E. H. Keutmann:
J. biol.Ch. 188, 763 (1951); 193,
769 (1951).
8. Burton, R.B., C. Waterhouse and E.H. Keutmann:
J. clin. Endocrinol. 11, 771 (1951).
9. Bush, I. E.: J. Physiol., London 112, 101 (1950);
115, 12 P (1951); J. Endocrinol. 9,
95 (1953).
10. Collings, D.: Endocrinology 28, 75 (1941).
11. Conn, J.W., W.C.Vogel, L.H.Louis and S.S.Fajans;
J. Lab. clin. Med. 35, 504 (1950).
12. Conn, J.W., L.H. Louis and S.S.Fajans:
Science, N.Y. 113, 713 (1951).
13. Corcoran, A.C. and I.H. Page: J. Lab. clin. Med. 33, 1326 (1948).
14. Corey, E.L.: Amer. J. Physiol. 129, 340 (1940).

15. Daughaday, W.H., H. Jaffe and R.H. Williams:
J. clin. Endocrinol. 8, 166 (1948).
16. Decio, R., e Leoni, R.: Rev. Oestetr. (Firenze) 10, 61-71
(1955).
17. Desmarais, A., and J. Leblanc: Fed. Proc. 11, 33 (1952).
18. Dobriner, K., S. Liebermann, H. Wilson, B. Ekman and C.P. Rhohos
Pituitary-Adrenal Function. S. 158.
Washington 1951.
19. Dorfman, R.I. and M. Hayano: Ciba Found. Coll. Endocrinol.
2, 375 (1952).
20. Dorfman, R.I. Ciba Found. Coll. Endocrinol. 2, 291
(1952).
21. Elert, R.: Arch. Gyn. 183, 48 (1953); 186, 227-
237 (1955).
22. Evans, H. M., K. Meyer and M.E. Simpson;
Science (Lancaster, Pa.) 75, 442 (1932).
23. Everse, J.W.R., et P. de Fremery:
Acta brev. neerl. Physiol. 2, 152 (1932).
24. Gallagher, T.F.: Some advances in the partial synthesis
of adrenal cortical steroids. Recent Progr.
Hormone Res. 1, 83 (1947).
25. Gaunt, R., and H.W. Hays: Amer. J. Physiol. 124, 767 (1938).
26. Granata, L.: Boll. Soc. ital. Biol. sperim. 27, 228
(1951).
27. Guthmann und Voelker: Arch. Gyn. 154, 591 (1933).
28. Haines, W.J., E.D. Nielson, N.A. Drake and O.R. Woods:
Arch. Biochem. 32, 218 (1951).
29. Haines, W.J.: Recent Progr. Hormone Res. 7, 255 (1952)
30. Hall und Mitarbeiter: Amer. J. Physiol. 122, 16 (1938).
31. Hall and Korrenschevsky: Nature (10nd.) 140, 318 (1937).

32. Hartenbach, W.: Münch. med. Wschr. 433-439 (1956).
33. Hayano, M., R.I. Dorfman and D.A. Prins:
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 72, 700
(1949).
34. Hayano, M., R.I. Dorfman and E.Y. Yamada:
J. biol. Ch. 193, 175 (1951).
35. Hayano, M. and R.I. Dorfman: Arch. Biochem. 36, 237 (1952).
Fed. Proc. 11, 228 (1952).
36. Haynes, R., K. Savard and R.I. Dorfman:
Science, N.Y. 116, 690 (1952).
37. Heard, R.D.H.: The chemistry and metabolism of the adrenal
cortical glands. Pincus-Thimann,
Hormones Bd. I. S. 549.
38. Hechter, O., A. Zaffaroni, R.P. Jacobsen, H. Levy, R.W. Jeanloz,
V. Schenker and G. Pincus: Recent Progr. Hormone Res. 6,
215 (1951).
39. Hechter, O., R.P. Jacobsen, R. Jeanloz, H. Levy, C.W. Marshall,
G. Pincus and V. Schenker: Am. Soc. 71, 3261 (1949); Arch. Bio-
chem. 25, 457 (1950); J. clin. Endocrinol. 10, 827 (1950).
40. Hechter, O.: Adrenal Cortex. Trans. Conf. 3, 115
(1951).
41. Hofmann, H., E. Kraushaar und HJ. Staudinger:
Angew. Chem. 64, 612 (1952). -
Verh. dtsh. path. Ges. 1952, 158.
42. Hofmann, H. und HJ. Staudinger: Arzneim.-Forsch. 2, 416 (1951);
B.Z. 322, 230 (1951).
43. Hoskins and Hoskins: Arch. Int. Med. 17, 584 (1916).
44. Hübener, H.J., E. Hoffmann und F. Bode: H. 289, 102 (1952).
45. Ingle et al., Anat. Record 71, 363 (1938).
46. Jaffé, R. und I. Tannenbergs: Handbuch der inneren Sekretion von
Max Hirsch, Bd. I, S. 473. Leipzig
1932. Bd. II, 1. Hälfte, S. 467 u. 759.
(1932).

47. Jacobsen, R.P., and G. Pincus: Amer. J. Med. 10, 531 (1951).
48. Jayler and Knowlton: J. Clin. Investig. 29, 1430 (1950).
49. Jayler, W.: Clinical ACTH, Vol. 1, 77 (1951).
50. Kahnt, F.W., u. A. Wettstein: Helv. 34, 1790 (1951).
51. Kahnt, F.W., C. Meystre, R. Neher, E. Vischer und A. Wettstein: Exper. 8, 422 (1952).
52. Kendall, E.C.: Proc. Staff Meet. Mayo Clin., Rochester 15, (1940): 297.- Adrenal Cortex. Trans. Conf. 1, 12 (1950).
53. Kimmeldorf, O.J., and A.L. Soderwall: Endocrinology 41, 21 (1947).
54. King, N.B. and H.L. Mason: J. clin. Endocrinol. 10, 479 (1950).
55. Klärner, P.: Beitr. path. Anat. 115, 488 (1955).
56. Kraus: Handbuch der Gynäkol. v. W. Stoeckel, Bd. IX. 1936.
57. Kraushaar, E. und HJ. Staudinger: B.Z. 324, 165 (1953).
58. Kolmer: Pflügers Arch. 144 (1912).
59. Kulka: Arch. Gyn. 147, 159 (1934).
60. Laszt, L., und F. Verzá: B.Z. 285, 356 (1936); 292, 159 (1937).
61. Lawless: Anat. Rec. 66, 455 (1936).
62. Liebegott, G.: Wien. Klin. Wschr. 5, 97 (1953). - Verh. dtsch. Ges. Path. 1952, 21 (1953).
63. Long, C.N.H.: Recent Progr. Hormone Res. 1, 99 (1947), 7, 75 (1952).
64. McGinty, D.A., G.N. Smith, M.L. Wilson and C.S. Worrel: Science, N.Y. 112, 506 (1950).
65. Mannherz, KH., und Mitarbeiter: Arch. Gyn. 186, 441-451 (1955).
66. Maranon, G., y J.F. Novuera: La enfermedad de Addison. Madrid: Espasa-Calpe 1950.
67. Mason, H.L. and R.G. Sprague: J. biol. Ch. 175, 451 (1948).

68. Nelson, D.H., L.T.Samuels and H.Reich:
2. Clin.ACTH Conf.Bd. 1, S. 49 (1951).
69. Neumann:
Arch. Gyn. 162, 158 (1936);
162, 289 (1936).
70. Nielson, E.D., N.A.Drake, W.J. Haines, and M.H.Kuizenga:
Fed.Proc. 10, 228 (1951).
71. Nissim, J. A.:
J. Endocrinol. 8, 257 (1951/52).
72. Pearlman, W.H.:
Pincus-Thimann, Hormones Bd.1, S. 407.
1. Int. Cong. Biochem. Cambridge
(1949) S. 392.-Ciba Found.Coll.
Endocrinol.2,309 (1952).
73. Perry, W. F., and G.R.Cumming: Endocrinology 50, 385 (1952).
74. Pfeffer, K.H., und HJ. Staudinger: Klin. Wschr. 1951, 201;
Klin.Wschr. 1952, 257; 1952, 306.-
75. Pfiffner, JJ., W.W.Swingle and H.M.Vars:
J.biol.Ch. 104, 701 (1934).
76. Pfiffner, J.J.:
The adrenal cortical hormones: Adv.
Enzymol. 2, 325 (1942).
77. Pincus, G., OI. Hechter and A. Zaffaroni:
2. Clin.ACTH Conf.Bd. 1, S.40 (1951).
78. Plager, J.E., and L.T.Samuels: Fed. Proc. 11, 383 (1952);
12, 357 (1953); Arch. Biochem. 42, 477
(1953).
79. Porter C.C., and R.H.Silber: J. biol.Ch. 185, 201 (1950).
80. Reich, H., D.H. Nelson and A. Zaffaroni: J.biol.Ch.187,411 (1950).
81. Reichstein, T.:
Ergebn. Vit.- und Hormon-Forsch. 1,
334, (1938).
82. Reichstein, T., und C.W.Shoppe: Vitamins & Hormones 1, 345 (1943).
83. Riegel, B., W.L. Hartop jr. and G.W.Kittinger: Endocrinology 47,
311 (1950).

84. Rodriguez-Lopez, A.: Acta ginecol. (Madrid) 6, 417-432 (1955).
85. Saffran, M., B. Grad and M.J. Bayliss: Endocrinology 50, 639 (1952).
86. Samuels, L.T.: Recent Progr. Hormone Res. 4, 65 (1949).
87. Samuels, L.T., M.L. Helmreich, M.B. Lasater and H. Reich: Science, N.Y. 113, 490 (1951).
88. Samuels, L.T., R.A. Huseby und M.L. Helmreich: Proc. amer. Soc. Cancer Res. 1, 7 (1953).
89. Savard, K., A.A. Green and L.A. Lewis: Endocrinology 47, 418 (1950).
90. Savona, B.: Giorn. Ostetr. 18, 171-174 (1954).
91. Sayers, G., and M.A. Sayers: Recent Progr. Hormone Res. 2, 81 (1948).
92. Sayers, G. et al.; J. Clin. Endocrin. 9, 593 (1949).
93. Sayers, G.: Am. J. Med. 10, 539 (1951).
94. Schenk: Beitr. Klin. Chir. 67 (1919).
95. Schreier, K., B. Kadelis und T. Zarska: Klin. Wschr. 657-660 (1952).
96. Schröder: Veit-Stoeckels Handb. d. Gyn. Bd. II, S. 2. 1926.
97. Schwarz: In Halban-Seitz, Biologie u. Pathol. d. Weibes, Bd. V/4. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928.
98. Seitz: Verh. dtsh. Ges. Gyn. 15 (1913).
99. Selye, H.: Stress. Montreal 1950.
100. Smith, Ph.E.: J. Amer. Med. Assoc. 88, 158 (1927).
101. Sommerville, I.F., and G.F. Marrian: Biochem. J. 46, 285 (1950).
102. Spiers et al., Clinical ACTH, Vol. 1, 32 (1951).

103. Srere, P.A., I.L. Chaikoff and W.G. Dauben:
J. biol. Ch. 176, 829 (1948).
104. Staemmler, HJ.: Arch. Gyn. 182, 506-520 (1953);
183, 154-158 (1953); 186, 237-241 (1955);
182, 561 (1953). - Dtsch. med. Wschr.
1954, 84a. - Z. Geburtsh. 145, 288-
309 (1956).
105. Staudinger und Schmeisser, M.:
H. 283, 54 (1948). - Z. Physiol. Chem. 283, 54 (1948); B.Z. 321, 83 (1950/51).
106. Staudinger HJ.: Ber. Physiol. 145, 232 (1951).
107. Staudinger HJ. und L. Weissbecker: Arch. f. Exp. Path. und Pharm. 214, 1951/52.
108. Stoerk und Haberer: Arch. mikrosk. Anat. 72 (1908).
109. Sweat, M.L.: Am. Soc. 73, 4056 (1951).
110. Talbot, N.B., A.H. Salzmann, R.L. Wixom and J.K. Wolfe:
J. biol. Ch. 160, 535 (1945).
111. Tarantino, C.: Folio endocrin. 4, 197 (1951).
112. Tayer, S.A.: Bioassay of animal hormones. Vitamins & Hormones 4, 311 (1946).
113. Thaddea, S.: Die Nebennierenrinde, Leipzig 1936.
Forsch. u. Fortschr. 17, 288 (1941).
114. Thaddea und Fasshauer: Naunym-Schmiedebergs Arch. 182 (1936): 477.
115. Tonutti, E.: Verh. dtsch. Ges. Path. 1952, 123 (1953);
Klin. Wschr. 1196 (1941); 739 (1942);
137 (1950).
116. Uribe und Mitarbeiter: Am. J. Dis. Child., 79, 385 (1950).
117. Vogt, M.: Brit. med. J. 1950 II, 1242; J. Physiol, London 102, 341 (1943); J. Endocrinol. 5, 57 (1948); J. Physiol., London 113, 129 (1951).
118. Venning, E.: J. Clin. Endocrin. 39, 203 (1946).

119. Verzar: Verh. Ver. igg. Schweiz. Physiol.
1941: 48.
120. Wehefritz: Z. Konstit.lehre 9, 61 (1923).
121. Weissbecker, L. und HJ. Staudinger:
Klin. Wschr. 59, 1951.
122. Westphal, U.: Naturwiss. 29, 782 (1941); H. 273,
13 (1942).
123. Wettstein, A.: Diskussionsbemerkung; Probleme des
Hypophysen-NNRsystems. 1. Freiburger
Symposion. S. 33. Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1951.
124. Winter and Emery: Anat. Rec. 60, 381 (1943); 66, 401 (1936).
125. Würtele, A.: Arch. Gyn. 186, 244-247 (1955).
126. Zaffaroni, A., A. Hechter and G. Pincus:
Am. Soc. 73, 1390 (1951).
127. Zaffaroni, A., and R.B. Burton:
J. Biol. Ch. 193, 749 (1951).
128. Zaffaroni, A.: Recent Progr. Hormone Res. 8, 51
(1953).
129. Zalesky: Anat. Rec. 65, 467 (1936).

Für die freundliche Überlassung des Themas spreche
ich Herrn Professor Dr. med. Bickenbach meinen
herzlichen Dank aus.

In gleicher Weise gilt mein Dank Herrn Dr. med.
R. Kaiser für das Interesse und die freundliche Hilfe,
welche er für meine Arbeit während der ganzen Zeit
zeigte.

Lebenslauf

Am 3. Februar 1927 wurde ich als erstes Kind des Schuhmachermeisters Alois Schmidt und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Prause in Kostenblut/Schlesien geboren.

Im Februar 1945 bin ich mit meiner Familie vor den russischen Truppen nach Gefrees/Oberfranken geflohen. Auf Grund der wirtschaftlichen Verhältnisse war ich gezwungen, zunächst zu arbeiten. Im Herbst 1952 legte ich an der Universität München die Begabtenprüfung zur Zulassung zum Studium der Medizin ab.

Mein Medizin-Studium begann ich mit dem SS 1953 an der Universität München, wo ich seitdem immatrikuliert bin. Seit 9.7.54 bin ich verheiratet. Nach dem 5. Semester legte ich in München das Physikum ab und beendete am 4. Dezember 1948 auch hier mein Staatsexamen.

